

可切除肝细胞癌的新辅助治疗：研究进展与临床应用

马亚楠^{1,2}, 高建军³, 齐芳华⁴, 宋培培², 唐伟^{2,5}

¹海南医学院附属海南医院, 海口市 570311; ²日本国立国际医疗研究中心, 东京 162-8655; ³青岛大学药学院, 青岛市 266021; ⁴山东第一医科大学附属省立医院中医科, 济南市 250021; ⁵日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 东京 113-8655

摘要: 肝细胞癌（简称肝癌）的主要治疗方法是外科干预，然而，肝切除术后5年复发率高达70%，严重影响了患者的生存预后。在具有术后高复发风险的可切除肝癌患者中，新辅助治疗旨在术前缩小病灶，提高手术切除率，通过灭活可能存在的微转移灶，增强手术切除效果，降低术后复发率。本文聚焦于肝癌新辅助治疗研究进展及临床应用策略。关注到靶向程序性死亡受体-1（PD-1）、程序性死亡配体1（PD-L1）和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4（CTLA-4）的免疫检查点抑制剂（ICI）在肝癌新辅助治疗中的应用。目前临床开展的免疫疗法联用以及与酪氨酸激酶抑制剂（TKI）、介入治疗、放射治疗等联合应用或许是解决单一疗法耐药性难题的一种有前途的方法。总之，新辅助治疗在改善肝癌患者预后、提高患者长期生存方面具有广阔的应用前景。

关键词: 新辅助治疗, 靶向治疗, 免疫治疗, 肝切除术, 临床试验, 总生存期

Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Advances in research and clinical applications

Ya-nan Ma^{1,2}, Jianjun Gao³, Fanghua Qi⁴, Peipei Song², Wei Tang^{2,5}

¹Department of Gastroenterology, Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311; ²National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; ³Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266021; ⁴Traditional Chinese Medicine, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021; ⁵Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 1138655, Japan

Abstract: Surgery is the main treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). Nonetheless, HCC is associated with a recurrence rate of up to 70% within five years post-liver resection, severely impacting patient survival. For patients diagnosed with resectable HCC and at high risk of postoperative recurrence, neoadjuvant therapy aims to decrease the size of the lesion before surgery, increase the rate of surgical resection, improve surgical resection by deactivating potential micrometastases, and lower the postoperative rate of recurrence. This article focuses on advances in research and clinical strategies using neoadjuvant therapies to treat HCC. This article discusses the utilization of immune checkpoint inhibitors (ICIs) that specifically target checkpoints like programmed death-1 (PD-1), programmed death ligand 1 (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) as neoadjuvant therapy for HCC. Ongoing clinical studies are exploring the potential of using combined immunotherapies, immunotherapy in combination with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), interventional therapies, and radiation therapies to address the challenges of single-agent resistance. Neoadjuvant therapy shows promise in improving the prognosis for and long-term survival of patients with HCC. In conclusion, these approaches have broad prospects for future application.

Keywords: neoadjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, hepatic resection, clinical trials, overall survival

1. 引言

肝细胞癌（肝癌）是全球第五大常见癌症，也是导致

收稿日期: 2023-12-15; 修回日期: 2024-2-12

基金项目: 海南医学院研究生创新课题项目 (2021)

通讯作者/Corresponding author: 齐芳华/Fanghua Qi, E-mail: qifanghua2006@126.com; 宋培培/Peipei Song, E-mail: psong@it.ncgm.go.jp

本文编辑: 廖锐

癌症相关死亡的第二大原因⁽¹⁾，它约占所有肝癌病例的75-85%⁽²⁾。肝癌的主要治疗方法是外科干预，包括肝切除术和肝移植⁽¹⁾。与肝切除术相比，肝移植具有更好的治愈效果，但由于供体、伦理、费用等的限制，肝移植临床应用不及肝癌切除术广泛。此外，癌栓形成、微血管浸润、肿瘤直径大于5厘米、肿瘤分化差、切缘窄（< 1.0厘米）、多发性肿瘤、卫星结节和淋巴结转移是肝癌根治性切除术后早期复发的高危因素⁽³⁻⁵⁾。根据全球肝癌指南（包括欧洲肝脏研究协会⁽⁶⁾、巴塞罗那分期⁽⁷⁾、美国肝病研究学会⁽⁸⁾、美国国家综合癌症网络⁽⁹⁾、中国⁽¹⁰⁾、日本

肝脏学会⁽¹¹⁾、韩国肝癌协会⁽¹²⁾、印度国家肝脏研究协会⁽¹³⁾指南)中肝癌术后复发率统计(详见表1, online data: <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>), 70%的肝癌病例在肝切除术术后5年复发, 尤其是早期复发(<2年), 占肝癌切除术后复发病例的60–70%。此外, 肝癌术后复发很少能治愈, 导致患者存活率很低⁽¹⁴⁾。因此, 寻找有效的方法来减少术后复发并提高肝癌根治性切除率以改善预后至关重要。

简单来说, 辅助治疗通常是指手术后给予的治疗, 其目的是巩固手术治疗未达到完全清除肿瘤细胞的作用。然而, 肝癌术后辅助治疗的有效性及其安全性令人担忧。比如, 切除或消融术后辅助索拉非尼治疗并未改善患者的总生存时间(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)⁽¹⁵⁾。索拉非尼组与安慰剂组的中位RFS相比无明显差异(33.3个月 vs. 33.7个月)($p=0.26$); 与安慰剂组相比, 索拉非尼对总生存期无明显治疗效果(23.0个月 vs. 22.0个月)($p=0.48$)⁽¹⁵⁾。根据目前的观点, 尽管常规成像或标准诊断方法可能无法检测到, 但是早期转移通常在确诊时就已存在。因此, 新辅助治疗这一术前治疗方法得到越来越多的关注。新辅助治疗适用于术后复发风险较高的可切除或潜在可切除肝癌患者。通过新辅助治疗可灭活可能存在的微转移灶, 增强手术切除效果, 降低术后复发率; 可缩小病灶, 使潜在可手术切除的患者获得R0手术切除的机会, 提高手术切除率。与辅助放疗相比, 新辅助放疗可提高患者的长期生存⁽¹⁶⁾。对新辅助治疗的研究能加深我们对肝癌发病和进展机制的理解, 促进发现治疗肝癌的更有效策略, 并对新辅助治疗的标准化实施产生积极影响。

2. 单纯肝切除术 vs. 新辅助治疗 + 肝切除术

肝癌患者行肝切除术的基本原则是: (1) 彻底性: 完整切除肿瘤, 切缘无残留肿瘤; (2) 安全性: 保留足够体积且有功能的肝组织(具有良好血供以及良好的血液和胆汁回流)以保证术后肝功能代偿, 减少手术并发症、降低死亡率⁽¹⁰⁾。然而, 可切除性的确定是一个复杂的问题。2023年日本专家对肝癌可切除性概念开展相关研究⁽¹⁷⁾, 参照胰腺癌的分类概念, 可切除性分可切除、潜在可切除和不可切除三类。不可切除肝癌被定义为具有远处转移或无法进行肉眼根治性切除的疾病⁽¹⁸⁾。并选择残余肝咧喋菁清除率(ICG-Krem)和大血管浸润作为潜在可切除肝癌的决定因素, 将潜在可切除肝癌定义为由ICG-Krem评估的临床相关肝切除术后肝衰竭和/或肝癌伴大血管浸润的高危组^(18,19)。其中, 大血管浸润定义为Vp2-Vp4和/或Vv2-Vv3受累⁽²⁰⁾。ICG-Krem = 术前ICG-K (ICG清除率) × 残余肝体积 (FLRV) / 总肝体积 (TLV)。根据研究结果及相关指南^(18,19,21), 将ICG-Krem < 0.03定义为不可切除肝癌, ICG-Krem > 0.03 – < 0.05定义为潜在可切除肝癌, 其余则归类为可切除肝癌。根据肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021年版), 不可切除的肝癌可分为两类。一种是手术意义上不可切除的, 包括患者在一般状况、肝功能和剩余肝脏体积不足方面无法承受手术创伤。第二类不可切除的肝癌在技术上可能是可切除的, 但在切除后, 与非手术治疗相比, 无法获得更好的疗效⁽²²⁾。

在可切除的肝癌患者中, 与只接受手术的患者相比,

接受术前新辅助治疗的患者生存率和预后明显改善。一项纳入208名可切除肝癌患者的III期多中心随机对照临床试验结果表明, 新辅助经动脉灌注化疗组患者在1年、2年和3年的总生存率(分别为92.9%、78.6%和63.5%)明显优于单纯手术组(分别为79.5%、62.0%和46.3%)($p=0.016$)⁽²³⁾。另外一项多中心III期临床试验, 共纳入487名可切除肝癌患者, 该研究发现, 接受新辅助肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)的患者1年、2年和3年的总生存率(分别为97.7%、86.3%和77.1%)明显优于单纯手术组的总生存率(分别为90.0%、80.9%和70.6%)($p=0.032$)⁽²⁴⁾。在对来自不同中心的100名复发风险高的可切除肝癌患者进行的回顾性分析发现, 与单纯手术组相比, 接受三联新辅助治疗(仑伐替尼、抗程序性死亡受体-1 (PD-1) 抗体和肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE))治疗的患者的无病生存期和总生存率均有显著改善。新辅助治疗组在第6、12、18和24个月的总生存率分别为100.0%、100.0%、100.0%和85.7%, 而手术组在第6、12、18和24个月的总生存率则分别为92.1%、73.7%、53.9%和48.7%($p<0.001$)。同时, 三联新辅助治疗组在第6、12、18和24个月的无病生存率(分别为82.2%、66.95%、48.8%和48.8%)远优于单纯手术组(分别为41.92%、28.34%、27.05%和22.99%)($p=0.003$)⁽²⁵⁾。在CNLC IIb-IIIa期可切除肝癌患者中, 接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗1年的患者的总生存率(100%)明显优于单纯手术组(74.2%)($p=0.023$); 新辅助治疗组患者的1年复发率(42.9%)远低于单纯手术组(64.0%)($p=0.050$)⁽²⁶⁾。尤其是在在单发肿瘤的肝癌亚组中, 单纯手术组患者的1年复发率为71.0%远远高于新辅助治疗组(25.0%)($p=0.022$)⁽²⁶⁾。

新辅助治疗可改善巨大可切除肝癌(≥10厘米)患者的总生存率和无复发生存期。2004–2014年的一项10年回顾性分析, 巨大可切除肝癌(≥10厘米)患者接受新辅助TACE治疗后, 中位总生存期为32.8个月, 优于单纯手术治疗组(22.3个月)($p=0.035$)⁽²⁷⁾。新辅助治疗组无复发生存期(12.9个月)显著优于单纯手术组(6.4个月)($p=0.016$)⁽²⁷⁾。伴PVTT的可切除肝癌患者中, 新辅助放疗组第6、12、18和24个月的总生存率(分别为89.0%、75.2%、43.9%和27.4%)明显优于单纯手术组(分别为81.7%、43.1%、16.7%和9.4%)($p<0.001$)⁽²⁸⁾。而且, 新辅助放疗组患者相应的无病生存率分别为56.9%、33.0%、20.3%和13.3%, 优于单纯手术组(分别为42.1%、14.9%、5.0%和3.3%)($p<0.001$)⁽²⁸⁾。

新辅助治疗在放射学反应和病理学反应方面显示出明显的抗肿瘤疗效。17名可切除的肝癌患者在肝切除术前接受了纳武利尤单抗和伊匹木单抗新辅助治疗, 9人中有7人(78%)获得了病理学反应, 有2人(22%)获得了完全病理应答⁽²⁹⁾。进行中位随访6个月后, 观察到客观反应率为23%, 疾病控制率达到了92%⁽²⁹⁾。另一项研究中, 25例可切除肝癌患者接受了索拉非尼新辅助治疗, 在根据改良的实体瘤反应评估标准(mRECIST)进行评估的19例患者中, 有6例(32%)出现了客观反应, 而在根据Choi标准进行评估的19例患者中, 有10例(53%)出现了客观反应; 所有患者均接受了肝切除术, 88%患者的肿瘤切除边缘为阴性, 24%的病例肿瘤坏死率达到或超过50%⁽³⁰⁾。在

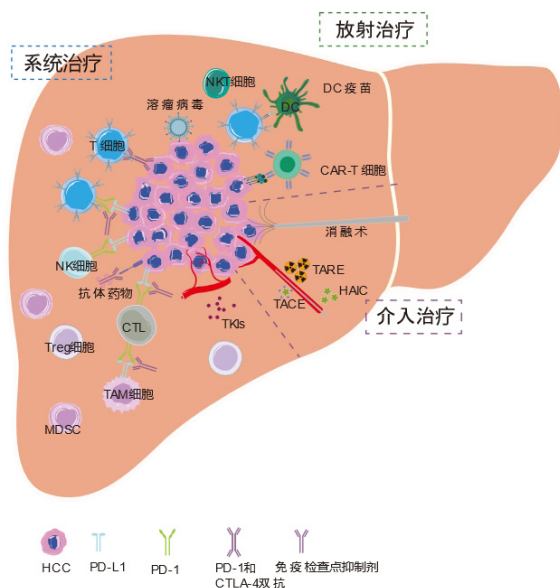


图1. 肝癌新辅助治疗策略机制示意图。肝癌新辅助治疗目前主要包括介入治疗、放射治疗、系统治疗及多种治疗方式的联合治疗(注: CAR-T细胞: 嵌合抗原受体T细胞; CTL: 细胞毒性T淋巴细胞; DC: 树突状细胞; HCC: 肝细胞癌; MDSC: 骨髓来源的抑制性细胞; NK: 自然杀伤细胞; TACE: 肝动脉化疗栓塞术; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; TARE: 经动脉放射栓塞术; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; Treg细胞: 调节性T细胞; HAIC: 肝动脉灌注化疗。)

一项II期临床试验中, 24名确诊为早期和中期肝癌的患者接受了多韦替尼的新辅助治疗, 反应率达到48%, 所有患者都接受了预先计划的局部治疗⁽³¹⁾。

3. 肝癌新辅助治疗策略

对可切除的肝癌进行新辅助治疗治疗的主要目的之一是提高全身治疗的效果, 防止术后早期转移。同时, 新辅助治疗起着生物学试验的作用, 以评估手术的可行性及肿瘤对治疗的反应性。选择适当的新辅助治疗方案非常重要, 因为这会对患者的预后产生重大影响。综合分析目前开展的相关研究, 如图1所示, 肝癌新辅助治疗策略主要包括介入治疗、放射治疗、系统治疗及联合治疗。

3.1. 介入治疗

Monden等人在1989年首次报道了新辅助TACE的应用⁽³²⁾。随后, 1990-1995年间的一项回顾性分析显示, 术前2次以上TACE治疗组、术前1次TACE治疗组和未进行术前TACE治疗组的5年无病生存率分别为51.0%、35.5%和21.4%, 三组的中位无病生存时间分别为66.4个月、22.5个月和12.5个月, 提示术前TACE新辅助治疗可显著改善患者的预后⁽³³⁾。2009年的一项研究报道了术前TACE对可切除的大肝癌(直径 $\geq 5\text{cm}$)患者的手术结局的影响, 术前TACE组的无病生存期和总生存期曲线似乎都优于对照组, 尽管并不显著⁽³⁴⁾。2010年, 一项回顾性分析比较了韩国可切除肝癌患者术前TACE治疗和单纯肝切除术患者的生存结局, 该研究纳入了1,530名肝癌患者, 结果发现在切除术前接受TACE的患者与未接受术前治疗的患者1年、2年和5年总生存率相似($p=0.11$)⁽³⁵⁾。然而, 术前接

受TACE治疗组的患者无复发生存率较低⁽³⁵⁾。2014年来自中国的一项单中心研究结果显示接受新辅助TACE的183例患者和单纯接受肝切除术的405例患者的1年、3年和5年总生存率结果相当($p=0.739$)⁽³⁶⁾。

一项来自中国的7个中心的III期临床研究结果显示, 新辅助FOLFOX-HAIC可改善超出米兰标准的可切除BCLC A/B期肝细胞癌患者的预后⁽²⁴⁾。新辅助治疗组患者中位生存期为22.7个月, 对照组患者中位生存期为10.2个月; 新辅助治疗组的OS和无进展生存期(PFS)明显优于对照组($p=0.001$ 和 $p<0.001$), 新辅助治疗组患者疾病控制率达到了97.4%⁽²⁴⁾。并且, 安全性评估结果提示, 新辅助HAIC治疗相对安全, 191例(97.9%)患者出现了轻微的HAIC相关不良事件(0-2级), 两组患者的手术相关不良事件相似($p=0.265$)⁽²⁴⁾。来自中国的5家医院的III期临床试验研究结果显示, 在2016-2020年间, FOLFOX-HAIC新辅助化疗可改善超出米兰标准的可切除BCLC A/B期肝细胞癌患者的预后, 新辅助治疗组6个月、12个月和18个月的无进展生存率分别为77.6%、50.4%和47.4%, 明显优于对照组(分别为52.7%、42.8%和34.8%)($p=0.017$)⁽²³⁾。术前Y-90经动脉放射栓塞术(transarterial radioembolization, TARE)有利于增加功能性肝残余体积⁽³⁷⁾。2023年的一项临床研究结果显示, 切除前用Y90-SIRT的局部晚期肝癌患者的5年OS和RFS明显优于前期切除的肝癌患者(5年OS为69.0% vs. 47.5%, $p=0.048$; 5年RFS为53.5% vs. 27.0%, $p=0.047$)⁽³⁸⁾。并且, 新辅助治疗组患者的5年OS和RFS与早期切除的肝癌患者相似(5年OS为69.0% vs. 62.6%, $p=0.475$; 5年RFS为53.5% vs. 39.0%, $p=0.736$)⁽³⁸⁾。

3.2. 放射治疗

早期研究发现, 术前采用131碘-脂碘醇治疗后, 70%患者的血清甲胎蛋白水平在术前下降了50%以上, 其中3名患者的指标恢复至正常水平⁽³⁹⁾。在获得的34例术后肿瘤组织中, 有25例观察到客观反应或肿瘤坏死超过90%⁽³⁹⁾。患者术后1年、2年和3年的无复发生存率分别为94%、48%和48%⁽³⁹⁾。2018年一项临床研究显示, 术前选择性内放射治疗(SIRT)可改善肝硬化肝癌患者的疗效: 80%的新辅助放疗患者术后出现了主要病理反应, 40%患者观察到病理完全反应⁽⁴⁰⁾。2019年, 在伴PVTT的可切除肝癌患者中, 与单纯手术相比, 新辅助三维适形放疗可显著降低肝癌相关死亡率和复发率(风险比(hazard ratio, HR)分别为0.35和0.45, $p<0.001$)⁽²⁸⁾。2020年一项研究表明, 与单纯手术组或术前TACE治疗组患者相比, 术前接受SIRT治疗能促进肿瘤内效应型免疫细胞的招募/激活, 肿瘤浸润淋巴细胞、 CD4^+ 、 CD8^+ T细胞和颗粒酶B表达均显著增加⁽⁴¹⁾。2021年的一项临床研究结果提示, 新辅助放射治疗组患者5年OS率为65.3%, 而单纯手术治疗组5年OS率为46.6%, 并且新辅助放射治疗与OS获益显著相关(HR: 0.549; $p=0.023$)⁽⁴²⁾。2022年, 一项II期临床研究评估了新辅助调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)在中央型肝癌的应用, 结果显示, 患者1年、3年、5年的生存率分别为94.6%、75.4%、69.1%, 无病生存率(disease free stage, DFS)分别为70.3%、54.1%和41.0%, 中位DFS为45.8个月⁽⁴³⁾。并且, 34.2%患者获得了

主要病理反应, 13.2%患者获得了病理完全反应⁽⁴³⁾。

3.3. 系统治疗

随着酪氨酸激酶抑制剂的问世, 开创了肝癌分子靶向治疗的新时代。索拉非尼新辅助治疗在可切除的肝细胞癌患者显示出良好的安全性⁽³⁰⁾。近些年, 免疫治疗已成为治疗肝癌的领先研究领域, 其主要作用机制包括诱导免疫反应、促进免疫原性、调节免疫反应、招募细胞毒性免疫细胞、刺激细胞毒性T细胞增殖、降低免疫耐受性以及其它相关因素。目前研究较多的免疫治疗单药治疗, 如: 靶向PD-1、程序性死亡配体1 (PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 等免疫检查点抑制剂 (ICI)。例如, 靶向PD-1的抗体西米普利单抗 (cemiplimab) 用于可切除肝癌患者的新辅助治疗, R0切除率为95.2%, 20%的患者出现了病理完全反应 (>70% 坏死), 15%的患者出现了主要病理反应 (50-70% 坏死)⁽⁴⁴⁾。接受了特瑞普利单抗 (toripalimab) 新辅助治疗后, 80%的患者 (8/10) 完成了手术切除, 并且在20%的病例中观察到主要病理反应⁽⁴⁵⁾。可切除肝癌患者在接受纳武利尤单抗单药治疗后, 约33%的病例观察到主要病理反应⁽⁴⁶⁾。

3.4. 联合治疗

随着越来越多的临床试验开展, 相较于单药治疗, 联合治疗可提高肝癌疗效, 成为解决单一疗法耐药性难题的一种有前途的方法。

(1) PD-1抗体联合酪氨酸激酶抑制剂新辅助治疗方案: 在24名接受替雷利珠单抗 (tislezumab) 联合仑伐替尼 (lenvatinib) 新辅助治疗的可切除肝癌患者中, 17名患者 (70.8%) 进行了R0切除, 17.6%获得了完全病理反应, 35.3%获得了主要病理反应 (坏死>70%)⁽⁴⁷⁾。在接受了纳武利尤单抗 (nivolumab) 联合卡博替尼 (cabozantinib) 新辅助治疗后, 约85.7%患者成功进行了R0手术切除, 在41.7%肿瘤标本中观察到了主要或完全病理反应⁽⁴⁸⁾。特瑞普利单抗联合仑伐替尼新辅助治疗组100% (8/8) 患者进行了手术切除, 肿瘤组织免疫浸润多种免疫组化分析表明, 与无反应的肿瘤组织相比, 有反应的肿瘤组织中T细胞浸润增加⁽⁴⁹⁾。

(2) PD-1抗体联合VEGFR抑制剂新辅助治疗方案: 在具有中高复发风险的肝癌患者中, 卡瑞利珠单抗 (camrelizumab) 联合阿帕替尼 (apatinib) 的新辅助治疗显示出良好的病理反应。其中一项研究观察到, 具有高复发风险的可切除肝癌患者在接受了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后, R0手术切除率达到100%, 38.5%病例中观察到主要病理反应, 病理完全反应率为7.7%⁽⁴⁹⁾。另一项临床试验研究显示, 具有中高复发风险的肝癌患者在接受了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后, 约89%患者完成了手术切除, 接受手术切除的患者的主要病理反应率为46.2%⁽⁵⁰⁾。接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后患者手术切除率为94.4%, 主要病理反应率为29.4% (5/17), 病理完全反应率为5.9% (1/17)⁽⁵¹⁾。

(3) PD-1抗体联合CTLA-4抗体新辅助治疗方案: 与纳武利尤单抗单药相比, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗在可切除肝癌患者中估计的中位无进展生存期

(19.53个月) 显著优于纳武利尤单抗单药新辅助治疗 (9.4个月)⁽⁴⁶⁾。在接受联合新辅助治疗的患者中, 主要病理反应率为27%⁽⁴⁶⁾。但是, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的3-4级不良事件 (43%) 高于单用纳武利尤单抗的不良事件 (23%)⁽⁴⁶⁾。在使用了伊匹木单抗联合纳武利尤单抗的新辅助治疗后, 患者疾病控制率为95%, 主要病理反应率达到了56%⁽²⁹⁾。一项正在进行的II期随机对照临床研究中, 接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助免疫治疗的患者中观察到了约25%的病理完全反应⁽⁵²⁾。

4. 正在开展的肝癌新辅助治疗临床研究

依据全球正在开展的肝癌新辅助治疗临床研究, 目前正在开展的肝癌新辅助局部化疗临床试验研究中, 治疗方案主要包括TACE-HAIC (FOLFOX)、mFOLFOX6-TAI、FOLFOX-HAIC、PLADOTH-TACE (详见表2A, online data: <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。开展的肝癌新辅助酪氨酸激酶抑制剂单药或联合治疗临床试验研究中, 治疗方案主要包括索拉非尼单药、索拉非尼+卡培他滨+奥沙利铂联合治疗、仑伐替尼联合TACE等 (详见表2B, online data: <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。正在开展的肝癌新辅助放射治疗临床试验研究见表2C。目前, 肝癌新辅助临床研究开展较多的是围绕免疫疗法单药或免疫疗法联合治疗 (详见表3, online data: <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。其中联合治疗方案主要分为二联及三联疗法。如PD-1抗体联合介入治疗、PD-1抗体联合放射治疗、PD-1抗体联合VEGFR抑制剂、PD-1抗体联合VEGF/VEGFR单克隆抗体、PD-1抗体联合抗CTLA-4、PD-1抗体联合CCR2/5抑制剂或IL-8抗体等二联疗法, PD-L1抗体+VEGF/VEGFR单克隆抗体+介入治疗、PD-1抗体+VEGFR抑制剂+化疗药物、PD-L1抗体+放射治疗+介入治疗、PD-L1抗体+CTLA-4抗体+放射治疗、PD-1抗体+VEGFR抑制剂+放射治疗、PD-L1抗体+酪氨酸激酶抑制剂+放射治疗等三联新辅助治疗方案。

5. 新辅助治疗展望

随着临床试验的开展, 取得的进展正逐步展示出更有效的肝癌新辅助治疗方案。肝癌患者的治疗决策应通过涉及外科、肿瘤科、放疗科、病理科、介入科等的多学科诊疗 (multidisciplinary team, MDT) 模式共同决定, 以提供最佳治疗并提高患者生存率。通过使用新辅助治疗, 获得高R0切除率, 改善肝癌患者的预后。此外, 新辅助治疗还能改善局部区域控制, 早期治疗隐藏的微转移灶, 促进患者术前康复, 并增加完成多模式治疗的可能性。而且, 新辅助治疗后的反应评估对后续治疗方案的选择提供了有利的参考价值。

然而, 新辅助治疗伴随的潜在缺点带来了新的挑战。对于更为早期的肝癌 (CNLC Ia、Ib、IIa期), 新辅助治疗能否改善患者生存、降低肝癌复发仍未明确⁽²²⁾; 新辅助治疗期间肿瘤进展的风险、新辅助治疗出现的不良反应有可能延迟根治性手术⁽⁵³⁾; 新辅助ICI治疗可能会诱发患者乙肝病毒再活化⁽⁵⁴⁾; 针对新辅助治疗期间可能出现的肿瘤迟发反应和无化疗间隔期该如何应对。此外, 亟需开发临

床指标筛选可能从新辅助治疗中获益的人群；主要病理反应在肝癌中尚无统一的界定标准，其在肝癌患者中的预后意义尚未明确；缺乏经过验证的预测手术成功的生物标志物。目前各个癌症中心在治疗方案选择方面仍存在较大的异质性。根据肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识及相关专家意见，建议新辅助治疗的周期一般为1.5-3个月（最长不超过4个月），争取达到治疗目的后尽快手术（无论病灶缩小与否）^(53,55)；接受新辅助治疗的患者在疾病出现进展时应立即接受手术治疗，还是应该推迟手术，仍需要更多的临床证据。本文主要关注了可切除肝细胞癌的新辅助治疗，对其他类型肝脏肿瘤，如肝内胆管癌的新辅助治疗我们将在后续研究中进行探讨。

总之，新辅助治疗在肝癌治疗方面具有显著优势，可改善完全病理反应、无病生存期和总生存率。肝癌新辅助治疗意味着肝癌治疗模式的转变，需要多学科合作进行疾病评估和治疗决策制定。此外，新辅助治疗中的免疫疗法对放射学、病理学及临床研究终点评估提出了新的要求。因此，需要开展进一步研究，以改进生物标志物指导下的治疗选择，并确定最佳治疗时间，从而改善肝癌患者的生存时间和生存质量。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Wen N, Cai Y, Li F, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
2. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72:250-261.
3. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:1474-1493.
4. Liu L, Shui Y, Yu Q, *et al.* Narrow-margin hepatectomy resulted in higher recurrence and lower overall survival for R0 resection hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:610636.
5. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, *et al.* Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection. *J Surg Oncol.* 2017;115:324-329.
6. Galle PR, Forner A, Llovet JM, *et al.* EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
7. Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-693.
8. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, *et al.* AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;78:1922-1965.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Hepatocellular carcinoma (version 1.2023): National comprehensive cancer network[®]; 2023. https://medfind.link/wp-content/uploads/2023/07/%E8%82%9D%E7%BB%86%E8%83%9E%E7%99%8C_2023.V1_EN.pdf (accessed August

- 19, 2023).
10. 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202201/a01ceb75c62b486fa459e36ba0fd9abc/files/e8b02c99ab2d4e07a4c636eace9c9.pdf> (accessed August 19, 2023).
11. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver cancer.* 2021;10:181-223.
12. Association KLC. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2022;23:1126-1240.
13. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, *et al.* 2023 Update of Indian national association for study of the liver consensus on management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: The Puri III recommendations. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14:101269.
14. Singal AG, Kudo M, Bruix J. Breakthroughs in hepatocellular carcinoma therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2135-2149.
15. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, *et al.* Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344-1354.
16. Lin H, Li X, Liu Y, *et al.* Neoadjuvant radiotherapy provided survival benefit compared to adjuvant radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg.* 2018;88:E718-E724.
17. Yoh T, Ishii T, Nishio T, *et al.* A conceptual classification of resectability for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2023;47:740-748.
18. Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, *et al.* Validation of the conventional resection criteria in patients with hepatocellular carcinoma in terms of the incidence of posthepatectomy liver failure and long-term prognosis. *Dig Surg.* 2015;32:344-351.
19. Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, *et al.* Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford).* 2019;21:990-997.
20. Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, *et al.* Hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: Defining the optimal treatment strategy. *Liver Cancer.* 2017;6:360-374.
21. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-943.
22. Sun HC, Zhou J, Wang Z, *et al.* Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition). *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11:227-252.
23. Li S, Zhong C, Li Q, *et al.* Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: An interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4008.
24. Wei W, Li S, Zhao R, *et al.* Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: A multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4023.
25. Wu JY, Wu JY, Li YN, *et al.* Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for neoadjuvant treatment of resectable hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence: A multicenter retrospective study. *Front Oncol.* 2022;12:985380.
26. 夏永祥, 张慧, 张峰, 等. 肝细胞癌免疫新辅助治疗的有效性和安全性分析[J]. 中华外科杂志. 2022;60:688-694.

27. Li C, Wang MD, Lu L, *et al.* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): A multicenter propensity matching analysis. *Hepatol Int.* 2019;13:736-747.
28. Wei X, Jiang Y, Zhang X, *et al.* Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol.* 2019;37:2141-2151.
29. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, *et al.* PRIME-HCC: Phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2021;21:301.
30. Bouattour M, Fartoux L, Rosmorduc O, *et al.* BIOSHARE multicenter neoadjuvant phase 2 study: Results of pre-operative sorafenib in patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC) — From GERCOR IRC. *J Clin Oncol.* 2016;34(4_suppl):252.
31. Woei AJF, Weijl NI, Burgmans MC, *et al.* Neoadjuvant treatment with angiogenesis-inhibitor dovitinib prior to local therapy in hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncologist.* 2021;26:854-864.
32. Monden M, Okamura J, Sakon M, *et al.* Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23 Suppl:S90-S95.
33. Zhang Z, Liu Q, He J, *et al.* The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89:2606-2612.
34. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, *et al.* A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:195-202.
35. Kang JY, Choi MS, Kim SJ, *et al.* Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol.* 2010;16:383-388.
36. Jianyong L, Jinjing Z, Wentao W, *et al.* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: A single center analysis. *Ann Hepatol.* 2014;13:394-402.
37. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, *et al.* Volumetric changes after (90)Y radioembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: An option to portal vein embolization in a preoperative setting? *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2518-2525.
38. Hoang M, Chow PKH. Downstaging locally advanced hepatocellular carcinoma with selective internal radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(4_suppl):536.
39. Raoul JL, Messner M, Boucher E, *et al.* Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of 131I-labelled lipiodol. *Br J Surg.* 2003;90:1379-1383.
40. Lemaire M, Lucidi V, Bouazza F, *et al.* Selective internal radiation therapy (SIRT) before partial hepatectomy or radiofrequency destruction for treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A feasibility and safety pilot study. *HPB (Oxford).* 2018;20:641-648.
41. Craciun L, de Wind R, Demetter P, *et al.* Retrospective analysis of the immunogenic effects of intra-arterial locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: A rationale for combining selective internal radiation therapy (SIRT) and immunotherapy. *BMC Cancer.* 2020;20:135.
42. Luo Z, Che X, Cai J, *et al.* Neoadjuvant radiotherapy to improve overall survival in resectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):e16178.
43. Wu F, Chen B, Dong D, *et al.* Phase 2 evaluation of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinoma: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Surg.* 2022;157:1089-1096.
44. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, *et al.* Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:219-229.
45. Shi Y-H, Ji Y, Liu W-R, *et al.* Abstract 486: A phase Ib/II, open-label study evaluating the efficacy and safety of toripalimab injection (JS001) or combination with lenvatinib as a neoadjuvant therapy for patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Res.* 2021;81(13_Supplement):486.
46. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, *et al.* Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:208-218.
47. Song T. A prospective, single-arm, phase II clinical study of tislelizumab in combination with lenvatinib for perioperative treatment of resectable primary hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):e16218.
48. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, *et al.* Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity. *Nat Cancer.* 2021;2:891-903.
49. Cui Y, Bao X, Yu G, *et al.* Camrelizumab in combination with apatinib as a perioperative treatment for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: A prospective, single-arm, phase 2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4120.
50. Zhou J, Fan J, Gu F-M, *et al.* A phase II/III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate-high risk of recurrence: Primary results of major pathologic response from phase II stage. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4126.
51. Xia Y, Tang W, Qian X, *et al.* Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open label, phase II clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e004656.
52. Kaseb A, Duda DG, Tran Cao HS, *et al.* LBA47 - Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *Ann Oncol.* 2019;30:v880.
53. 肖永胜, 郭磊, 周俭. 原发性肝癌新辅助治疗进展. *腹部外科.* 2021;34:1-3, 9.
54. Burns EA, Muhsen IN, Anand K, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother.* 2021;44:132-139.
55. Su YY, Li CC, Lin YJ, *et al.* Adjuvant versus neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Clinical and immunologic perspectives. *Semin Liver Dis.* 2021;41:263-276.

引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 高建军, 齐芳华, 宋培培, 唐伟. 可切除肝细胞癌的新辅助治疗: 研究进展与临床应用. *医学新视角.* 2024;1(1):33-38. doi:10.5582/npjm.2023.01227

Ya-nan Ma, Jianjun Gao, Fanghua Qi, Peipei Song, Wei Tang. Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Advances in research and clinical applications. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):33-38. doi:10.5582/npjm.2023.01227